

総 説

抗 HIV 薬治療と体重増加
Antiretroviral Therapy and Weight Gain岡本 耕¹⁾, 神田 直樹²⁾, 畠山 修司^{2,3)}

Koh OKAMOTO, Naoki KANDA and Shuji HATAKEYAMA

¹⁾ 東京大学医学部附属病院感染症内科,²⁾ 自治医科大学附属病院 総合診療内科, ³⁾ 同 感染症科¹⁾ Department of Infectious Diseases, University of Tokyo Hospital,²⁾ Division of General Internal Medicine, and³⁾ Division of Infectious Diseases, Jichi Medical University Hospital

日本エイズ学会誌 23 : 1-10, 2021

1. はじめに

抗 HIV 薬が開発され、世界に広く普及するようになってから約 30 年が経過した。HIV 感染症自体は根治できなくても、抗 HIV 薬治療によって長期にわたって安全にウイルス学的抑制を維持することが可能となり、HIV 感染者の予後は非感染者と大差ない時代となった。一方、先進国を中心として HIV 感染者の高齢化に伴うさまざまな問題が認識されるようになってきている。中でも肥満、脂質、糖、骨などの代謝性合併症は近年特に注目されている。ガイドラインでも抗 HIV 治療を行っている HIV 感染者の標準的なケアとして、代謝性長期合併症の評価を定期的に行うことが推奨されている (表 1)。

初期に比べて抗 HIV 薬による副作用は大きく減ったが、抗 HIV 治療の歴史は副作用との戦いの歴史でもあった。ジドブジン (ZDV もしくは AZT) やスタブジン (d4T) といった核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、そしてインジナビル (IDV)、ネルフィナビル (NFV) といったプロテアーゼ阻害薬 (PI) などの初期の抗 HIV 治療薬の使用では、リポジストロフィーと呼ばれる脂肪分布異常 (脂肪組織萎縮、中心性脂肪の増加) が高頻度でみられた。2000 年代以降、より副作用の少ない薬剤の使用が広がり、現在では新たな脂肪分布異常はほとんどみられなくなった。他方、バックボーンとして幅広く用いられるようになったテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) による骨代謝や腎機能に対する影響が広く認識されるようになった。

2010 年代に入り、ドルテグラビル (DTG) をはじめと

著者連絡先: 岡本 耕 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部附属病院感染症内科)

畠山修司 (〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学附属病院総合診療内科/感染症科)

2020 年 12 月 28 日受付

するインテグラーゼ阻害剤 (INSTI)、エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミド (FTC/TAF) が登場し、今ではその有効性および重大な副作用の少なさから大部分の HIV 感染者に対する初回治療のキードラッグ、バックボーンとしてそれぞれ推奨されている^{1,2)}。本邦でも 2016 年以降に 11 剤の新規抗 HIV 治療薬が承認されているが (表 2)、INSTI と FTC/TAF は中でも重要な位置を占める。そのような潮流の中、近年 INSTI を中心とした抗 HIV 薬治療による体重増加の報告が相次ぎ、新規抗 HIV 治療薬による新たな副作用として注目を集めている。本稿では、INSTI を中心とした抗 HIV 薬による体重増加について、最近の知見を概説する。

2. 体重増加、肥満と HIV 感染症の疫学

肥満の増加は世界的に重要な問題である。諸外国では、BMI (body mass index) 25 kg/m² 以上を過体重、30 kg/m² 以上を肥満と定義しているが、日本では高血圧、脂質異常症、高血糖などの有病率の増加を調べた研究³⁾ を基に、BMI 25 kg/m² 以上で肥満と定義されている⁴⁾。日本では、肥満 (BMI 25 kg/m² 以上) は男性の約 3 割、女性の約 2 割でみられ、特に 30 代から 50 代男性で高い割合を示している⁵⁾。世界保健機関 (WHO) によると、世界的には約 4 割が過体重で、13% が肥満とされる⁶⁾。

一般人口における肥満の割合が高い米国、カナダで 1998 年から 2010 年に抗 HIV 治療を開始された約 14,000 人を追跡した研究では、治療開始時に肥満である割合は、研究期間中一貫して増加する傾向がみられた⁷⁾。抗 HIV 治療開始時に普通体重を下回っていた場合は、治療開始後の体重増加が死亡率減少と関連することから⁸⁾、体重増加が一概に悪いものである、というわけではない。しかし、一般に肥満は心血管障害、糖尿病、脂質異常症、慢性腎障

表 1 HIV 感染症に伴う腎および代謝性合併症の評価

合併疾患	評価項目	頻度
肥満	体格指数 (BMI)	年 1 回
脂質代謝異常	TC, HDL-c, LDL-c, TG	年 1 回
糖代謝異常	血糖	年 1 回
骨疾患	骨の状態: Ca, P, ALP リスク評価 ^a (40 歳超の場合 FRAX ^{®b})	6~12 カ月ごと 2 年ごと
腎疾患	リスク評価 ^c eGFR 尿検査 ^d	年 1 回 3~12 カ月ごと 年 1 回

^a古典的リスク因子: 高齢, 女性, 性腺機能低下症, 股関節骨折の家族歴, BMI 低値 ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$), ビタミン D 欠乏, 喫煙, 運動不足, 軽微な外力による骨折の既往, 過剰飲酒 (>3 単位/日), ステロイド曝露 (最低 5mg を 3 カ月以上使用)。^bWHO の骨折リスク評価 (FRAX[®]) ツール: <http://www.shef.ac.uk/FRAX> 参照。^c慢性腎疾患 (CKD) のリスク因子: 高血圧, 糖尿病, CVD, 家族歴, アフリカ黒人, ウイルス性肝炎, CD4 リンパ球細胞数低値, 喫煙, 高齢, 腎毒性を有する薬剤の併用。^d全患者の蛋白尿のスクリーニング検査として UA/Cr または UP/Cr も推奨されている。UA/Cr: 尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/mmol) は主に糸球体疾患を検出する。糖尿病を有する患者に使用すること。UP/Cr: 尿中総蛋白/クレアチニン比 (mg/mmol) は糸球体疾患および尿管疾患に伴う総蛋白を検出する。

HIV 感染症「治療の手引き」第 23 版 (http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_23.pdf) 「表 20 HIV 感染症に伴う長期合併症の評価」, The European AIDS Clinical Society Guidelines 2020 (<https://eacs.sanfordguide.com/>) 「HIV 患者のアセスメント」表より該当部分を抜粋, 一部改変。

表 2 2016 年以降に本邦で承認された抗 HIV 治療薬

一般名	略称	商品名	承認時期
インテグラーゼ阻害剤 (INSTI)			
エルビテグラビル, エムトリシタビン, テノホビルアラフェナミド, コビスタットの合剤	EVG/cobi/FTC/TAF	ゲンボイヤ配合錠	2016 年 6 月
ラルテグラビル	RAL	アイセントレス 600mg 錠	2018 年 5 月
ドルテグラビル, リルピビリンの合剤	DTG/RPV	ジャルカ配合錠	2018 年 11 月
ビクテグラビル, エムトリシタビン, テノホビルアラフェナミドの合剤	BIC/FTC/TAF	ビクタルビ配合錠	2019 年 3 月
ドルテグラビルとラミブジンの合剤	DTG/3TC	ドウベイト配合錠	2020 年 1 月
プロテアーゼ阻害剤 (PI)			
ダルナビルとコビスタットの合剤	DRV/c	プレジコビックス配合錠	2016 年 11 月
ダルナビル, コビスタット, エムトリシタビン, テノホビルアラフェナミドの合剤	DRV/c/FTC/TAF	シムツーザ配合錠	2019 年 6 月
非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)			
リルピビリン, エムトリシタビン, テノホビルアラフェナミドの合剤	RPV/FTC/TAF	オデフシイ配合錠	2018 年 8 月
ドラビリン	DOR	ピフェルトロ錠	2020 年 1 月
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)			
エムトリシタビンとテノホビルアラフェナミドの合剤	FTC/TAF	デシコビ配合錠 LT・HT	2016 年 12 月

害, 脂肪肝炎, 悪性腫瘍などのリスクを上昇させる⁹⁾。HIV 感染者でも, 抗 HIV 薬開始後の体重増加が, のちの心血管障害や糖尿病のリスクと関連し, かつ非 HIV 感染

者よりもそのリスクが高かったという研究もある^{10~12)}。したがって, 体重増加や肥満が, 合併症のリスクを増加させる可能性について認識しておくことが重要である。

3. 観察研究から示唆された新しい抗 HIV 治療薬と体重増加

前述のように、抗 HIV 治療開始に伴う体重増加、そして北米を中心とした HIV 感染者における肥満の増加は知られていた。近年、副作用が比較的少なく、急速に抗 HIV 治療の中心となりつつあった INSTI (特に DTG) による体重増加の報告が相次いでいる。

3-1. 初回治療患者での体重増加

Menard らは、フランスでの単施設後方視観察研究で、DTG を含む抗 HIV 治療を開始された 517 人中、55 人 (10.6%) が副作用によって治療を中断し、うち 4 人が 4~12kg の体重増加を理由としていたことを報告した¹³⁾。コホート全体での体重変化を分析したところ、治療開始平均 9 カ月後に約 3kg の体重増加 (女性で約 4kg, 男性で約 2kg) がみられた。その後、北米、南米、欧州から INSTI と体重増加の研究が相次いで報告されるようになった。

Bourgi らは、米国の単施設で 2007 年から 2016 年に治療を開始された 1,152 人の HIV 感染者を対象とした後方視観察研究を行った¹⁴⁾。治療開始 18 カ月時点で、DTG 群の体重増加 (平均 6.0kg) は、NNRTI 群 (2.6kg)、エルビテグラビル (EVG) 群 (0.5kg) に比べ有意に大きかった。DTG 群は、ラルテグラビル (RAL) 群 (3.4kg) や PI 群 (4.1kg) と比べても体重増加が大きかったが、有意水準には達しなかった。Bourgi らは、さらに米国・カナダの 200 以上の施設が参加する NA-ACCORD コホートで 2007 年から 2016 年に新たに抗 HIV 治療を開始された 22,972 人の HIV 感染者 (87% が男性, 41% が白人) の体重変化を検討した¹⁵⁾。治療開始 5 年後の予測体重増加は NNRTI 群で 3.7kg に対し、INSTI 群で 5.9kg, PI 群で 5.5kg と増加幅が有意に大きかった。INSTI の中では、治療開始 2 年後の体重増加予測量は、EVG (4.1kg) に比べ、DTG (7.2kg) と RAL (5.8kg) で有意に大きかった。また、体重増加は治療開始後の 1 年が最も大きく、その後は緩徐に増加していた。Ruderman らは、米国の多施設後方視コホート研究で 2012 年から 2019 年に治療を開始された 3,232 人を追跡した¹⁶⁾。エファビレンツ (EFV)/FTC/TDF 群を対照とした治療開始後 6 カ月の体重変化は、リルピビリン (RPV) では有意な増加がなかったのに対し、DTG/FTC/TAF 群で 4.4kg, ビクテグラビル (BIC)/FTC/TAF 群で 3.9kg, DRV/FTC/TDF 群で 3.7kg の有意な増加がみられた。また、EVG 群に比べ、DTG 群、BIC 群で体重増加の幅が大きかった。

南米からは Bakal らがブラジルの後方視コホート研究の結果を報告している¹⁷⁾。2000 年から 2015 年に治療を開始された 1,567 人の非肥満 HIV 感染者を追跡したところ、約

2 年の観察期間内に約 2 割の患者が肥満を発症していた。多変量解析では、INSTI (主として RAL) の使用が肥満発症の最も強いリスク (NNRTI に対してオッズ比 7.2) であった。

通常の 3 剤併用療法だけでなく、DTG 単剤治療に伴う体重増加の報告もある。小規模研究ではあるが、2015 年から 2017 年に DTG 単剤で新たに抗 HIV 治療を開始された 23 人の HIV 感染者を調べたイタリアの単施設後方視観察研究では、治療開始後 12 カ月で平均 3.8kg の体重増加、 1.3kg/m^2 の BMI 増加があった¹⁸⁾。なお、観察研究ではないが、抗 HIV 治療でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染者 8 人で DTG 単剤への変更を行った単一群介入試験でも、同様に治療変更 6 カ月で平均 4.1kg の体重増加と、平均 1.1kg/m^2 の BMI 増加があった¹⁹⁾。

3-2. ウイルス学的抑制が得られている患者での治療変更に伴う体重増加

Norwood らは、米国の単施設後方視観察研究でウイルス学的抑制が得られていた患者でも INSTI への変更に伴って体重増加が起こることを報告した²⁰⁾。EFV/FTC/TDF で 2 年以上治療され、ウイルス学的抑制が得られた患者 495 人の 18 カ月間の体重変化は、EFV/FTC/TDF 継続群では 0.9kg だったのに対し、INSTI への変更群では 2.9kg であった。INSTI の中では、DTG/アバカビル (ABC)/3TC が 5.3kg と、RAL または EVG より体重増加の幅が大きかった。

ACTG (AIDS Clinical Trial Group) の長期観察研究 A5001 と A5322 の参加者で、INSTI に治療を変更された HIV 感染者 972 人を追跡 (中央値約 7 年) した研究では、INSTI への変更前は 0.4kg/年、変更後は 0.6kg/年と、体重増加の幅が有意に上昇していた²¹⁾。INSTI への変更後の体重変化は、女性、黒人、60 歳以上でより顕著であったのに対して、男性、40 歳以下では変更前後で増加はなかった。また、統計学的有意差はなかったが、RAL や EVG に比べ、DTG (体重増加 1.0kg/年) で体重増加が大きかった。米国の女性 HIV 感染者のコホート (WIHS コホート) で、2006 年から 2017 年にキードラッグが INSTI に変更または INSTI が追加された 234 人と、INSTI 以外のキードラッグを継続した 884 人を比較した後方視多施設観察研究では、2 年の観察期間中に非 INSTI 群に比較し INSTI 群で 2.1kg (BMI では $+0.8\text{kg/m}^2$) の体重増加があった²²⁾。同様に、体脂肪率は 1.4%、腹囲は 2.0cm の有意な増加がみられた。

一方、2002 年以降抗 HIV 治療薬の市販後安全性調査を行っているイタリアのコホート (SCOLTA コホート) で、キードラッグを INSTI (DTG, RAL, EVG) に変更された 755 人と、DRV, RPV のまま継続された 363 人を比較した試験では、観察期間 1 年でいずれの群でも 0.30~0.48kg/

m² の BMI の増加があり、各群間では有意な差はなかった²³⁾。ただ、同じコホートの中で、2014年から2019年にDTGを含むレジメン（主にABC/3TCまたはFTC/TDFとの併用）に変更された518人と、DTGを含むレジメンで新たに治療を開始された195人で体重増加の危険因子を調べた研究では、観察期間1年で平均1.2kgの体重増加があり、CD4陽性細胞数200/mm³未満（ハザード比1.84）、初回治療（同2.24）、FTC/TDFとの併用（同1.92）、FTC/TAFとの併用（同3.80）がベースラインから10%超の体重増加の危険因子であった²⁴⁾。

同じくイタリアの報告で、NRTIによる副作用等のためにDTG/RPVに変更された37人とDRV/3TCに変更された17人の患者を後方視的に解析した研究では、観察期間12カ月でDRV/3TC群に比較し、DTG/RPV群で有意な体重増加（1.8kg）がみられた²⁵⁾。興味深いことに、治療薬変更後（中央値16カ月）の評価では、両群での脂肪量の増加は同程度であった。Chowらは、米国のオープンソースの請求データからinverse probability of treatment weighting (IPTW)法を用い、ベースラインの変数に偏りのないように補正されたINSTI開始群とPI開始群を比較した²⁶⁾。2017年から2019年に、INSTI（BICが63%）を開始された10,374人とPI（主にDRV）を開始された9,993人（78%が治療変更）のうち、観察期間7カ月で体重データが入手可能であったINSTI群397人とPI群429人では、PI群では体重が約1kg減少していたのに対し、INSTI群では約1kg増加しており、両群間で1.9kgの体重変化の差があった。

一方、治療変更後に体重変化がなかったという報告もある。2015年から2017年にPIまたはNNRTIをキードラッグとした治療レジメンでウイルス学的に抑制されていた患者で、キードラッグをINSTI（RALまたはDTG）に変更されたHIV感染者378人を対象とした英国の多施設後方視観察研究では、変更前（0.63kg/年）と変更後（0.68kg/年）とで体重の増加率に有意差はなかった²⁷⁾。

前述のTaramassoらの研究でも、TAFの体重増加効果はTDFよりも大きかったが²⁴⁾、GomezらはTDFからTAFへの変更に伴う体重増加に注目し、ドイツにおける単施設後方視観察研究を行っている²⁸⁾。TDFを含むレジメンからTAFを含むレジメンに変更された129人と、TDFを含むレジメンで継続された112人を比較すると、1年後のBMI変化がTDF群で+0.55kg/m²であったのに対して、TAF群では3.17と有意に体重増加の幅が大きかった。

4. 抗HIV治療薬のランダム化比較試験での体重増加

2003年から2005年に行われたギリアド社がスポンサーの8つのランダム化比較試験に参加した5,000人以上の患

者で、抗HIV薬治療に伴う体重増加の要因を検討した研究では、96週の観察期間中に中央値で約2kgの体重増加があり、特に最初の1年で増加が顕著であった²⁹⁾。約1/3の患者で5%以上、約1/5の患者では10%以上の体重増加があった。多変量解析では、治療開始前の低CD4陽性細胞数（<200/μLは≥200/μLに比べ約3kgの体重増加）が最もインパクトが大きく、治療開始前の高ウイルス量（≥10万コピー/mL）、症候性のHIV感染症、黒人、女性、50歳未満、治療開始前の過体重や肥満などが体重増加の危険因子であった。抗HIV治療薬による違いを調べたところ、キードラッグの中ではINSTI（体重増加3.2kg）がNNRTI（1.9kg）、PI（1.7kg）に比較し、増加幅がより大きかった。INSTIの中ではBIC（4.2kg）とDTG（4.1kg）が、EVG/c（2.7kg）に比べ、NNRTIの中ではRPV（3.0kg）がEFV（1.7kg）に比べて、それぞれ体重増加が大きかった。NRTIの中では、TAF（4.3kg）がABC（3.1kg）、TDF（2.1kg）に比べて体重増加が大きく、総じてより新しい薬剤で体重増加の幅が大きかった。

Venterらは南アフリカで2017年から2018年に行われたADVANCE試験で、1,053人の初回治療患者でDTG/FTC/TAF、DTG/FTC/TDF、EFV/FTC/TDFの有効性と安全性を比較した³⁰⁾。1年後の体重増加および新規発症の肥満の割合は、DTG/FTC/TAF群で6kgおよび14%、DTG/FTC/TDF群で3kgおよび7%、EFV/FTC/TDF群で1kgおよび6%と、EFVと比較してDTGで、TDFと比較してTAFでより体重増加の影響が大きかった。脂肪量および除脂肪体重も同様にDTG/FTC/TAF群で最も大きく増加していた。

カメルーンで2016年から2017年に行われたNAMSAL ANRS12313試験では、616人の初回治療患者でのDTG/FTC/TDFと低用量EFV（400mg）/FTC/TDFの有効性と安全性が比較された³¹⁾。治療開始1年後の体重増加および新規肥満の割合は、DTG/FTC/TDF群で5.0kgおよび12%、低用量EFV/FTC/TDF群で3.0kgおよび5%と、いずれも有意にDTG/FTC/TDF群で大きかった。治療開始後2年の経過も発表されたが、体重増加および新規肥満の割合は、DTG/FTC/TDF群で5.0kgおよび22%、低用量EFV/FTC/TDF群で3.0kgおよび16%であり、体重増加は開始後1年間より緩やかだが持続していた³²⁾。

Orkinらは、BIC/FTC/TAFとDTGを含むレジメン（DTG/ABC/3TCまたはDTG/FTC/TAF）を初回治療の患者1,274人で比較した2つの国際多施設ランダム化比較試験で体重変化を検討した³³⁾。3年後の体重増加はBIC/FTC/TAF群で4.1~4.4kg、DTG/ABC/3TC群で3.5kg、DTG/FTC/TAF群で5kgと、それぞれ有意な差はなかった。

長時間作用型の新規INSTIであるカボテグラビル(CAB)は、本邦では未承認だが、治療および曝露前予防に今後広

く用いられることが期待されている^{34,35)}。新規に抗 HIV 治療を開始される 218 人を対象に、DTG/ABC/3TC で 5 カ月間治療し、ウイルス学的抑制を得られた後に DTG/ABC/3TC と CAB/RPV の月 1 回注射を比較した FLAIR 試験では、1 年後の体重増加はそれぞれ 1.3 kg, 1.5 kg と両群間に有意な差はなかった³⁶⁾。CAB の 1~2 カ月ごとの注射とプラセボによる HIV 曝露前予防の効果を検討した国際多施設ランダム化比較試験 (HPTN 077 試験, 参加者 146 人) の事後解析では、約 1 年半の観察期間中に、両群間の体重増加、空腹時血糖や脂質に有意差はなかった³⁷⁾。

5. 本邦での体重増加についての研究

アジア人を対象にした研究は少なく、2020 年 12 月時点

で英文誌に本邦から報告されているのは筆者らの 1 報のみである³⁸⁾。国内 3 施設で、TDF を含む治療が 1 年以上行われ、TDF から TAF に変更が予定された患者 118 人 (男性 94%, 年齢中央値 44 歳, TDF 使用期間中央値 63 カ月) を対象に、変更前 1 年間と変更後 1 年間の追跡した前方視観察研究を行った (表 3, 図 1, 図 2)。変更前 1 年間 (TDF 期) での体重増加が平均 0.2 kg であったのに対し、変更後 1 年間 (TAF 期) では平均 1.9 kg と、有意な体重増加が観察された ($p < 0.001$; 図 1A)。TDF から TAF への変更にあたり、ほとんどの患者でキードラッグは変更されておらず、INSTI 群 (主に DTG) と非 INSTI 群の層別解析では、TDF 期には両群の体重増加量に有意差はなかった一方で、TAF 期には非 INSTI 群で 1.2 kg, INSTI 群で

表 3 TDF から TAF への変更前後 1 年間の骨密度, 脂質, 体重の変化³⁸⁾

	TDF 期		TAF 期	
	Month -12 (n = 118)	Month 0 (変更時) (n = 118)	Month 0 (変更時) (n = 118)	Month 12 (n = 113)
骨密度検査				
骨密度 (腰椎), g/cm ²	1.04 ± 0.16	1.04 ± 0.17	1.04 ± 0.17	1.05 ± 0.17
YAM (腰椎), %	93.5 ± 14.7	94.1 ± 15.6	94.1 ± 15.6	95.9 ± 15.3
骨密度 (大腿骨), g/cm ²	0.80 ± 0.15	0.80 ± 0.16	0.80 ± 0.16	0.81 ± 0.15
YAM (大腿骨), %	86.7 ± 12.8	84.7 ± 12.3	84.7 ± 12.3	85.5 ± 13.8
脂質代謝				
TG, 中央値 (IQR), mg/dL	98 (69~162)	104 (72~142)	104 (72~142)	134 (95~201)
LDL-C, 中央値 (IQR), mg/dL	99 (83~116)	108 (86~128)	108 (86~128)	125 (96~145)
体重, kg	65.3 ± 11.0	65.5 ± 11.0	65.5 ± 11.0	67.4 ± 11.7
Body mass index, kg/m ²	23.0 ± 3.5	23.1 ± 3.5	23.1 ± 3.5	23.8 ± 3.8

断りがないかぎり、平均 ± 標準偏差で表記。IQR, interquartile range ; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol ; TAF, tenofovir alafenamide ; TDF, tenofovir disoproxil fumarate ; TG, triglyceride ; YAM, young adult mean.

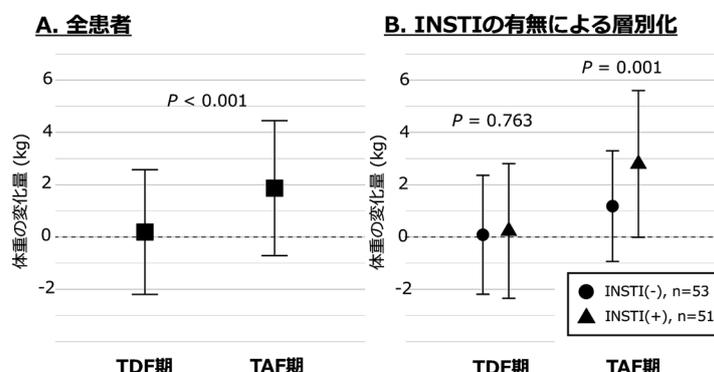


図 1 TDF から TAF への変更前後 1 年間の体重の変化³⁸⁾

(A) 全患者における体重の変化量。(B) INSTI 使用の有無によるサブグループ解析

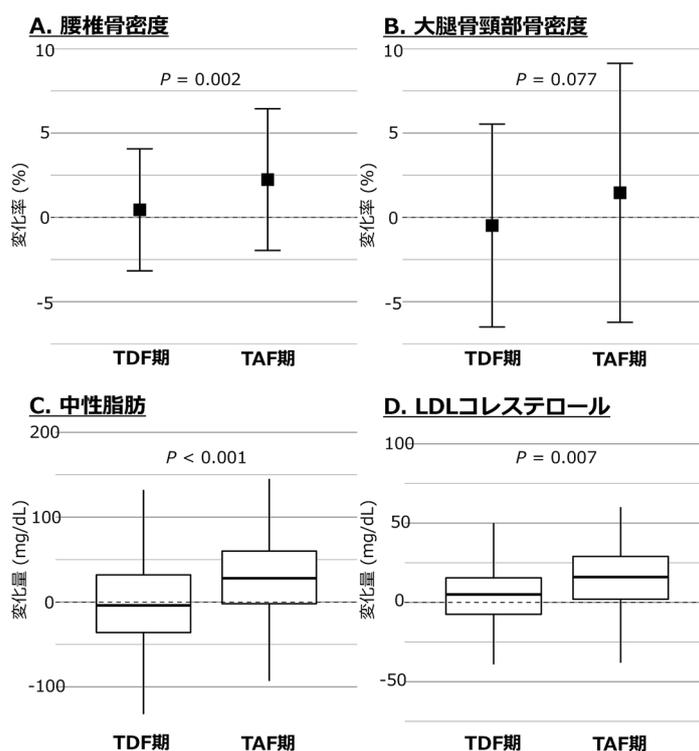


図 2 TDF から TAF への変更前後 1 年間の骨密度および脂質マーカーの変化³⁸⁾
 (A) 腰椎骨密度 (g/cm^2) の変化率。(B) 大腿骨頸部骨密度 (g/cm^2) の変化率。
 (C) 中性脂肪の変化量。(D) LDL コレステロールの変化量。

2.8 kg と、INSTI 群で顕著な体重増加がみられた ($p = 0.001$; 図 1B)。すなわち、INSTI と TAF による相乗的な体重増加が示唆された。あわせて、骨密度や脂質の変化も評価した³⁸⁾。腰椎骨密度の変化率は (図 2), TAF 期で有意に増加した (TDF 期 +0.3% vs TAF 期 +2.2%, $p = 0.002$)。脂質代謝については (図 2), 中性脂肪および LDL コレステロールの増加量は、変更前 1 年間 (TDF 期) でそれぞれ -4 mg/dL および +5 mg/dL, 変更後 1 年間 (TAF 期) でそれぞれ +28 mg/dL および +16 mg/dL と、TAF 期で有意に脂質マーカーの増悪がみられた。

6. 現時点までの研究から示唆されていること

これまでの観察研究, ランダム化比較試験の結果から示唆されている点をまとめると以下のようになる。

- ・抗 HIV 薬を開始・変更するとしばしば体重増加がみられる。
- ・キードラッグの中では、INSTI が最も体重増加の幅が大きく、PI については INSTI と同等に近い可能性がある。
- ・INSTI の中では DTG, BIC が RAL や EVG に比べてその関連が強い。NRTI の中では TAF が最も強く体重

増加に関連している可能性がある。

- ・その他の体重増加の危険因子として、治療開始前の CD4 低値, 高ウイルス量, 女性などがある。
- ・体重増加は、治療開始後 1 年以内が最も大きい。

7. 体重増加のメカニズム

抗 HIV 薬による体重増加のメカニズムは明確ではないが、いくつかの仮説が提唱されつつある。近年登場した抗 HIV 薬の多くは、消化器症状などの副作用が少なく、内服しやすいレジメンであることが 1 つである²⁹⁾。ただし、消化器症状自体は INSTI と NNRTI の差や、TAF と TDF の差などを説明するものではないだろう。INSTI では、初回治療時に他薬よりも速やかにウイルス量が減少することと関係しているという仮説もある^{29,39)}。また、EFV を含むレジメンでウイルス学的に抑制されていた状況で INSTI に変更された 99 人を対象とした研究では、EFV の代謝に関与する CYP2B6 の遺伝子多型が体重増加と有意に関連していた⁴⁰⁾。EFV の代謝が緩徐となる CYP2B6 変異がある群では、EFV 変更前は EFV の血中濃度が相対的に高く、EFV の中枢神経副作用に伴う体重抑制効果が強かった結果、EFV を INSTI に変更することで体重増加につながる

のではないかと考えられた。しかし、興味深いことに、その影響はRALまたはEVGへの変更群でのみ確認され、DTGへの変更群ではみられなかった。

そのほか、INSTIによる中枢性メラノコルチン4受容体(MC4R)に対する作用が考えられている。MC4Rは視床下部で摂食調節に関与する受容体で、欧州医薬品庁によりINSTIがMC4Rに作用する可能性が指摘されていた²⁾。しかし、細胞を用いてMC4Rへの効果を調べた生化学的研究では、どのINSTI(BIC, CAB, DTG, RAL, EVG)もMC4R抑制効果を示したものの、通常の投与量で達成しえる血中濃度より遥かに高い濃度であったことから、INSTIの臨床使用での体重増加を説明できない可能性が示唆された⁴¹⁾。さらに、INSTIによる脂肪細胞への作用も考えられている。Gorwoodらは、非感染マカクとHIV感染者(ヒト)とにおいて、INSTI投与の有無でそれぞれ2群に分け、皮下および内臓脂肪組織生検体での脂肪細胞のサイズや線維化を調べた⁴²⁾。非感染マカクでは、DTG投与群で皮下や内臓脂肪組織の線維化亢進、脂肪細胞サイズの増大、脂肪生成マーカーの上昇がみられた。また、HIV感染者でも同様に、INSTI群で皮下・内臓脂肪組織の線維化亢進がみられた。細胞を用いた実験では、DTGにより細胞外マトリックスの産生、脂肪幹細胞の脂質沈着、酸化ストレス、インスリン抵抗性がみられ、RALではその効果はDTGより弱かった。TAFによる体重増加作用の生化学的なメカニズムの研究は調べ得た範囲では存在しなかった。体重増加のメカニズムの詳細は、今後の研究によってさらに解明されることが待たれる。

8. 体重増加の影響、今後さらなる研究が必要なこと

これまでの研究は、体重増加が観察されたという事象の報告が大多数で、それが他のアウトカムとどのように関連するかについてはまだよく解明されていない。前述のSaxらの研究では、2年の観察期間中、10%以上の体重増加の有無で、空腹時血糖、LDLコレステロール、中性脂肪、血圧等に有意差はみられなかった²⁹⁾。

一方、2015年にロンドンで行われた横断研究(338人を対象)では、抗HIV治療開始後の体重増加が高血糖や糖尿病の有病率と有意に相関していた(相関係数0.34)⁴³⁾。2007年から2019年に新たに抗HIV薬を開始された219人を対象としたスペインの単施設後方視観察研究では、治療開始前にBMI < 25 kg/m²であった患者145人において、過体重・肥満となるリスクはINSTI群では非INSTI群よりも高かった(ハザード比2.3)⁴⁴⁾。また、INSTI群では収縮期血圧が7 mmHg上昇しており、体重増加と有意に相関していた(相関係数0.13)。

体重増加との関連を直接調べたものではないが、INSTI

使用と体重増加以外のアウトカムの関連について報告している研究がいくつかある。Ursenbachらは、フランスのコホート(19,462人、観察期間2年弱)で、糖尿病の新規発症のリスク因子を検討した⁴⁵⁾。肥満やAIDSはリスク因子であったものの、INSTIとの有意な関連はなかった。一方、イタリアで2,598人を対象に脂肪量を検討した単施設後方視観察研究では、寄与の程度は小さいもののINSTI使用が四肢・体幹の脂肪増加と関連していた⁴⁶⁾。TAFについては、Schaferらが米国の単施設後方視観察研究の結果を報告している⁴⁷⁾。2016年から2018年にTDFを含む抗HIV治療薬レジメンからTAFを含むレジメンに変更された110人を比較検討したところ、変更後1年で体重3 kg, BMI 0.5 kg/m², LDLコレステロール8.2 mg/dL, 動脈硬化性心血管疾患(ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease)スコア11%の有意な増加がみられた。筆者らの本邦における検討において³⁸⁾, TDFからTAFへの変更後1年で、体重の平均値が1.9 kg, BMIの平均値が0.7 kg/m², 中性脂肪の中央値が30 mg/dL, LDLコレステロールの中央値が17 mg/dL増加していたのと類似している(表3)。

9. おわりに

本稿ではINSTIを中心とした近年頻用される抗HIV薬と体重増加について概説した。この問題は、すでに肥満が重要な社会問題である欧米を中心に急速に注目されているが、患者の高齢化および非感染性長期合併症が重要な問題になりつつある本邦でも今後より注視していく必要があるだろう。体重変化の追跡も、本邦のHIV感染者の包括的長期的なマネジメントの一環として、今後いっそう広く行われることが期待される。

利益相反: 本研究において利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) United States Department of Health and Human Services Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. 2020. Available at : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> (Accessed December 23, 2020)
- 2) The European AIDS Clinical Society. EACS produces Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe. 2020. Available at : <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> (Accessed December 23, 2020)
- 3) 吉池信男, 西信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 榎原英俊, 吉永英世, 小倉浩, 井上修二: Body

- Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連—多施設共同研究による疫学的検討—。肥満研究 6 : 4-17, 2000.
- 4) 日本肥満学会編：肥満症診療ガイドライン 2016。ライフサイエンス出版, 東京, 2016.
 - 5) 厚生労働省：平成 30 年国民健康・栄養調査結果。Available at : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000688863.pdf> (Accessed December 23, 2020)
 - 6) World Health Organization (WHO) : Obesity : Fact Sheet. Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Accessed December 23, 2020)
 - 7) Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, Buchacz K, Napravnik S, Mayor AM, Horberg MA, Blashill AJ, Willig A, Wester CW, Silverberg MJ, Gill J, Thorne JE, Klein M, Eron JJ, Kitahata MM, Sterling TR, Moore RD : Rising obesity prevalence and weight gain among adults starting antiretroviral therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses* 32 : 50-58, 2016.
 - 8) Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, Logeais M, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Ruser C, Justice AC : Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis* 60 : 1852-1859, 2015.
 - 9) Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI : Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories : a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 309 : 71-82, 2013.
 - 10) Achhra AC, Mocroft A, Reiss P, Sabin C, Ryom L, de Wit S, Smith CJ, d'Arminio Monforte A, Phillips A, Weber R, Lundgren J, Law MG : Short-term weight gain after antiretroviral therapy initiation and subsequent risk of cardiovascular disease and diabetes : the D:A:D study. *HIV Med* 17 : 255-268, 2016.
 - 11) Herrin M, Tate JP, Akgün KM, Butt AA, Crothers K, Freiberg MS, Gibert CL, Leaf DA, Rimland D, Rodriguez-Barradas MC, Ruser CB, Herold KC, Justice AC : Weight gain and incident diabetes among HIV-infected veterans initiating antiretroviral therapy compared with uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 73 : 228-236, 2016.
 - 12) Kumar S, Samaras K : The impact of weight gain during HIV treatment on risk of pre-diabetes, diabetes mellitus, cardiovascular disease, and mortality. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9 : 705, 2018.
 - 13) Menard A, Meddeb L, Tissot-Dupont H, Ravaux I, Dhiver C, Mokhtari S, Tomei C, Brouqui P, Colson P, Stein A : Dolutegravir and weight gain: an unexpected bothering side effect ? *Aids* 31 : 1499-1500, 2017.
 - 14) Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, Koethe JR, Sterling TR : Greater weight gain in treatment-naïve persons starting dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 70 : 1267-1274, 2020.
 - 15) Bourgi K, Jenkins CA, Rebeiro PF, Palella F, Moore RD, Altoff KN, Gill J, Rabkin CS, Gange SJ, Horberg MA, Margolick J, Li J, Wong C, Willig A, Lima VD, Crane H, Thorne J, Silverberg M, Kirk G, Mathews WC, Sterling TR, Lake J, Koethe JR : Weight gain among treatment-naïve persons with HIV starting integrase inhibitors compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors in a large observational cohort in the United States and Canada. *J Int AIDS Soc* 23 : e25484, 2020.
 - 16) Ruderman SA, Crane HM, Nance RM, Whitney BM, Harding BN, Mayer KH, Moore RD, Eron JJ, Geng E, Mathews WC, Willig AL, Burkholder GA, Lindström S, Wood BR, Collier AC, Vannappagari V, Henegar C, Van Wyk J, Curtis L, Saag MS, Kitahata MM, Delaney J : Weight gain following antiretroviral therapy (ART) initiation in ART-naïve people living with HIV in the current treatment era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020 (in press).
 - 17) Bakal DR, Coelho LE, Luz PM, Clark JL, De Boni RB, Cardoso SW, Veloso VG, Lake JE, Grinsztejn B : Obesity following ART initiation is common and influenced by both traditional and HIV-/ART-specific risk factors. *J Antimicrob Chemother* 73 : 2177-2185, 2018.
 - 18) Rizzardo S, Lanzafame M, Lattuada E, Luise D, Vincenzi M, Tacconelli E, Vento S : Dolutegravir monotherapy and body weight gain in antiretroviral naïve patients. *Aids* 33 : 1673-1674, 2019.
 - 19) Sculier D, Doco-Lecompte T, Yerly S, Metzner KJ, Decosterd LA, Calmy A : Stable HIV-1 reservoirs on dolutegravir maintenance monotherapy : the MONODO study. *HIV Med* 19 : 572-577, 2018.
 - 20) Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, Hulgán T, Raffanti S, Haas DW, Sterling TR, Koethe JR : Brief report : weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 76 : 527-531, 2017.
 - 21) Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, McComsey GA, Palella FJ, Tassiopoulos K, Erlandson

- KM : Risk factors for weight gain following switch to integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 71 : e471–e477, 2020.
- 22) Kerchberger AM, Sheth AN, Angert CD, Mehta CC, Summers NA, Ofotokun I, Gustafson D, Weiser SD, Sharma A, Adimora AA, French AL, Augenbraun M, Cocohoba J, Kassaye S, Bolivar H, Govindarajulu U, Konkle-Parker D, Golub ET, Lahiri CD : Weight gain associated with integrase strand transfer inhibitor use in women. *Clin Infect Dis* 71 : 593–600, 2020.
- 23) Taramasso L, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Passerini S, Madeddu G, Martinelli CV, De Socio GV, Squillace N, Rusconi S, Bonfanti P, Di Biagio A : Weight gain : a possible side effect of all antiretrovirals. *Open Forum Infect Dis* 4 : ofx239, 2017.
- 24) Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, De Socio GV, Madeddu G, Pellicanò GF, Pagnucco L, Celesia BM, Calza L, Conti F, Martinelli CV, Valsecchi L, Cascio A, Bolla C, Maggi P, Vichi F, Dentone C, Angioni G, Mastroianni A, Falasca K, Cenderello G, Di Biagio A : Factors associated with weight gain in people treated with dolutegravir. *Open Forum Infect Dis* 7 : ofaa195, 2020.
- 25) Vizcarra P, Vivancos MJ, Pérez-Eliás MJ, Moreno A, Casado JL : Weight gain in people living with HIV switched to dual therapy : changes in body fat mass. *Aids* 34 : 155–157, 2020.
- 26) Chow W, Donga P, Côté-Sergent A, Rossi C, Lefebvre P, Lafeuille MH, Emond B, Hardy H : An assessment of weight change associated with the initiation of a protease or integrase strand transfer inhibitor in patients with human immunodeficiency virus. *Curr Med Res Opin* 36 : 1313–1323, 2020.
- 27) Burns JE, Stirrup OT, Dunn D, Runcie-Unger I, Milinkovic A, Candfield S, Lukha H, Severn A, Waters L, Edwards S, Gilson R, Pett SL: No overall change in the rate of weight gain after switching to an integrase-inhibitor in virologically suppressed adults with HIV. *Aids* 34 : 109–114, 2020.
- 28) Gomez M, Seybold U, Roeder J, Härter G, Bogner JR : A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection* 47 : 95–102, 2019.
- 29) Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR : Weight gain following initiation of antiretroviral therapy : risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 71 : 1379–1389, 2020.
- 30) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A : Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 381 : 803–815, 2019.
- 31) Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, Peeters M, Calmy A, Delaporte E : Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 381 : 816–826, 2019.
- 32) Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Leroy S, Perrineau S, Lantche Wandji M, Tetsa Tata D, Omgba Bassega P, Abong Bwenda T, Varloteaux M, Tongo M, Mpoudi-Ngolé E, Montoyo A, Mercier N, LeMoing V, Peeters M, Reynes J, Delaporte E : Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL) : week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV* 7 : e677–e687, 2020.
- 33) Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, Stephens JL, Stellbrink HJ, Wohl D, Maggiolo F, Thompson MA, Podzamczar D, Hagins D, Flamm JA, Brinson C, Clarke A, Huang H, Acosta R, Brainard DM, Collins SE, Martin H : Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection : week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV* 7 : e389–e400, 2020.
- 34) Hoy J, McMahon J : Is it time for injectable antiretroviral therapy for HIV ? *Lancet* 396 (10267): 1944–1946, 2021.
- 35) Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García Deltoro M, Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Wong A, Khuong-Josses MA, Van Solingen-Ristea R, van Eygen V, Crauwels H, Ford S, Talarico C, Benn P, Wang Y, Hudson KJ, Chounta V, Cutrell A, Patel P, Shaefer M, Margolis DA, Smith KY, Vanveggel S, Spreen W : Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-

- 2M), 48-week results : a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 396 (10267): 1994–2005, 2021.
- 36) Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, Oka S, Walmsley S, Bettacchi C, Brinson C, Philibert P, Lombaard J, St Clair M, Crauwels H, Ford SL, Patel P, Chounta V, D'Amico R, Vanveggel S, Dorey D, Cutrell A, Griffith S, Margolis DA, Williams PE, Parys W, Smith KY, Spreen WR : Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 382 : 1124–1135, 2020.
- 37) Landovitz RJ, Zangeneh SZ, Chau G, Grinsztejn B, Eron JJ, Dawood H, Magnus M, Liu AY, Panchia R, Hosseini-pour MC, Kofron R, Margolis DA, Rinehart A, Adeyeye A, Burns D, McCauley M, Cohen MS, Currier JS : Cabotegravir is not associated with weight gain in human immunodeficiency virus-uninfected individuals in HPTN 077. *Clin Infect Dis* 70 : 319–322, 2020.
- 38) Kanda N, Okamoto K, Okumura H, Mieno M, Sakashita K, Sasahara T, Hatakeyama S : Outcomes associated with treatment change from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-1-infected patients : a real-world study in Japan. *HIV Med* 2021 (in press).
- 39) Jacobson K, Ogbuagu O : Integrase inhibitor-based regimens result in more rapid virologic suppression rates among treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients compared to non-nucleoside and protease inhibitor-based regimens in a real-world clinical setting : a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 97 : e13016, 2018.
- 40) Leonard MA, Cindi Z, Bradford Y, Bourgi K, Koethe J, Turner M, Norwood J, Woodward B, Erdem H, Basham R, Baker P, Rebeiro PF, Sterling TR, Hulgán T, Daar ES, Gulick R, Riddler SA, Sinxadi P, Ritchie MD, Haas DW : Efavirenz pharmacogenetics and weight gain following switch to integrase inhibitor-containing regimens. *Clin Infect Dis* 2020 (in press).
- 41) McMahon C, Trevaskis JL, Carter C, Holsapple K, White K, Das M, Collins S, Martin H, Burns-Naas LA : Lack of an association between clinical INSTI-related body weight gain and direct interference with MC4 receptor (MC4R), a key central regulator of body weight. *PLoS One* 15 : e0229617, 2020.
- 42) Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, Rose C, Morichon R, Atlan M, Le Grand R, Desjardins D, Katlama C, Fève B, Lambotte O, Capeau J, Béréziat V, Lagathu C : The integrase inhibitors dolutegravir and raltegravir exert pro-adipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/simian adipose tissue and human adipocytes. *Clin Infect Dis* 2020 (in press).
- 43) Duncan AD, Goff LM, Peters BS. Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV : a cross-sectional study. *PLoS One* 13 : e0194199, 2018.
- 44) Galdamez R, García JA, Fernández M, Robledano C, Agulló V, García-Abellán J, Telenti G, Padilla S, Gutiérrez F, Masiá M : Short-term increase in risk of overweight and concomitant systolic blood pressure elevation in treatment-naïve persons starting INSTI-based antiretroviral therapy. *Open Forum Infect Dis* 6 : ofz491, 2019.
- 45) Ursenbach A, Max V, Maurel M, Bani-Sadr F, Gagneux-Brunon A, Garraffo R, Ravaux I, Robineau O, Makinson A, Rey D : Incidence of diabetes in HIV-infected patients treated with first-line integrase strand transfer inhibitors : a French multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 75 : 3344–3348, 2020.
- 46) Debroy P, Sim M, Erlandson KM, Falutz J, Prado CM, Brown TT, Guaraldi G, Lake JE : Progressive increases in fat mass occur in adults living with HIV on antiretroviral therapy, but patterns differ by sex and anatomic depot. *J Antimicrob Chemother* 74 : 1028–1034, 2019.
- 47) Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA : Changes in body mass index and atherosclerotic disease risk score after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *Open Forum Infect Dis* 6 : ofz414, 2019.